

総説

新しいリウマチ治療法

谷 憲 治, 曾 根 三 郎

徳島大学医学部生体防御腫瘍医学講座分子制御内科学分野

(平成14年3月12日受付)

(平成14年3月15日受理)

はじめに

慢性関節リウマチ(RA)は関節を主病変とする慢性炎症性疾患であり, わが国には人口の0.6%に相当する70万人の患者が存在する。従来のRA治療の考え方は, 患者の主症状である関節痛のコントロールを中心にして, 抗リウマチ薬(DMARDs)やステロイド剤といった副作用の強い薬剤は発病初期には投与せず関節病変が進行した時点で開始するというものであった。それに対して現在のRA治療戦略は, 軟骨・骨の破壊の進行を抑制し機能障害を防止するために発病初期よりDMARDsを中心とした薬剤を積極的に用いた治療を行うことである。しかし, 現在のリウマチ治療薬はその臨床効果や副作用の観点からみてまだまだ満足できるものではないのが現状である。そこで, 現在, わが国で臨床試験中でRA治療薬として期待できる薬剤の有効性と課題についてまとめた。

RAの病態

関節滑膜の炎症の病態にはリウマチ因子(RF)の産生に代表される免疫学的機序が深く関与している(図1)。RAの炎症関節では局所で産生された腫瘍壊死因子(TNF) α , インターロイキン(IL)1, IL6, IL8およびインターフェロンといったサイトカインが複雑なネットワークを形成して, 免疫担当細胞の遊走と活性化を促し, 炎症を助長する。これらのサイトカインはさらに増殖性滑膜炎を生じ, 骨や軟骨破壊へと進行する。

RA治療の現状

現在RAの治療薬として, 疾患修飾性抗リウマチ薬

(DMARDs), 非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)およびステロイド剤が用いられている。この中でDMARDsはRAの臨床的寛解やCRP, 赤沈などの炎症所見の改善が期待できる薬剤であり, RA治療の中心的薬剤としてRA発病初期より投与されている(表1)。現在RAに最も有効であると考えられているDMARDsはメトトレキサート(MTX)であり, より高い効果を目的にDMARDs併用療法も試みられている。しかし, その効果にはレスポnderとノンレスポnderが存在し, 長期の使用による効果減弱, すなわちエスケープ現象がみられる。また, 軟骨・骨の破壊の進行を抑制できるかどうかに関して疑問視されている薬剤もある。さらにDMARDsには骨髄抑制, 腎障害, 間質性肺炎といった重篤な副作用がみられることも大きな問題である(表2)。

抗サイトカイン療法

RA患者の関節液中には変形性関節症(OA)患者に比べて極めて多数の炎症性または免疫担当細胞がみられることから(表3), これらの細胞がRAの滑膜炎の病態に深く関わっていることは明らかである。DMARDsの作用は滑膜細胞やT細胞の機能を抑制し, その結果種々の炎症性サイトカイン産生を非特異的に抑制することであるが, 近年一つのサイトカインに標的を絞った抗サイトカイン療法が注目を集めている(表4)。免疫担当細胞から産生される種々のサイトカインがRAの病態に関わっているが, その中でもTNF α がkey cytokineとして重要であることが明らかになってきた。図2に示すようにTNF α はサイトカイン・カスケードの上流に近い部分に存在し, RAにおける他のサイトカイン産生, プロテアーゼ産生を引き起こし, 滑膜炎や軟骨, 骨吸収に関わっていると考えられている。TNF α を標的とし

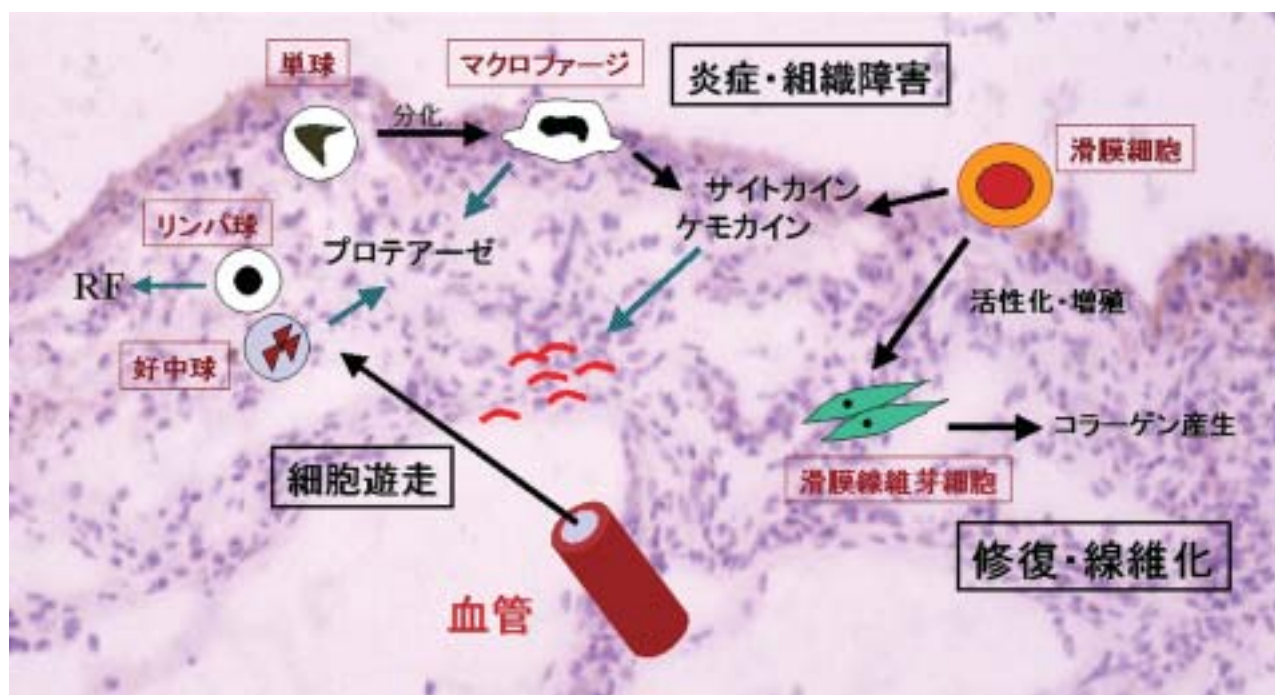


図1 RAの滑膜炎から滑膜肥厚における炎症性サイトカインの役割

マクロファージや滑膜細胞から産生されたサイトカイン、ケモカインによって滑膜に遊走・浸潤した好中球、単球およびリンパ球によって滑膜の炎症と傷害が引き起こされる。その後滑膜線維芽細胞からのコラーゲン産生による修復機転が働き、滑膜の線維化と肥厚がみられる。

表1 抗リウマチ薬（DMARDs）

一般名	商品名	一日用量・用法
actarit	オークル モーバー	300mg（3錠）・分3
auranofin	リドーラ	6mg（2錠）・分3
sodium aurothiomalate	シオゾール	10～25mg 筋注・2週毎
bucillamine	リマチル	200～300mg・分2または3
D-penicillamine	メタルカプターゼ	200～300mg・分2または3
Salazosulfapyridine	サラゾピリン	1000mg（2錠）・分2
lobenzarit dosodium	カルフェニール	160～240mg・分3
Methotrexate	リウマトレックス	2～8mg・分3・週一日のみ
mizoribine	ブレディニン	150～300mg・分3

表2 現在のDMARDs療法の問題点

薬剤による有効例（レスポナー）と無効例（ノンレスポナー）がある
 重篤な副作用がある
 長期投与によって効果が減弱する（エスケープ現象）
 軟骨・骨の破壊を抑制できるかどうか

た薬剤としてTNF α に対するキメラ型抗体と可溶性TNF受容体（図3）はすでに欧米でRAの適応症を得ておりDMARDs抵抗性RAに対して臨床の場でその有

効性が確認されている^{1,2)}。両薬剤ともにわが国においても臨床試験はほぼ終了しており（表5）、近くRA治療の場に登場する予定である。抗TNF α 抗体は一回の点滴静注で関節腫脹や疼痛が速やかに減少し、その効果は数週間維持する。可溶性TNF α 受容体は週2回の皮下注射によって高い臨床効果が得られる。これらの薬剤はRAの関節破壊の進行を抑制することも示されており、これからのRA治療の場において中心的薬剤になる可能性が高い。TNF α 以外のサイトカインに対しても抗IL6受容体抗体（図3）の臨床試験がわが国と英国で進

表3 関節液データ

	症例数 (男/女)	年齢 (平均)	関節液中細胞数 (×10 ⁶ /ml)			
			総細胞数	好中球	リンパ球	単球
RA	13/14	64.2	18.5±3.9	14.1±3.0	2.6±0.8	1.8±0.4
OA	4/2	70.4	0.5±0.4	0.1±0.0	0.3±0.3	0.1±0.1

OA: 変形性関節症 RA: 慢性関節リウマチ

表4 慢性関節リウマチに対する抗サイトカイン療法

サイトカインの中和

抗サイトカイン療法

抗 TNF α 抗体 (infliximab, Remicade)

抗 IL-6 抗体

可溶性サイトカイン受容体

可溶性 TNF α 受容体 (etanercept, Embrel)

可溶性 IL-1 受容体

サイトカインとその受容体との結合阻害 IL-1 受容体拮抗薬

IL-6 受容体抗体

サイトカイン産生抑制 T-614

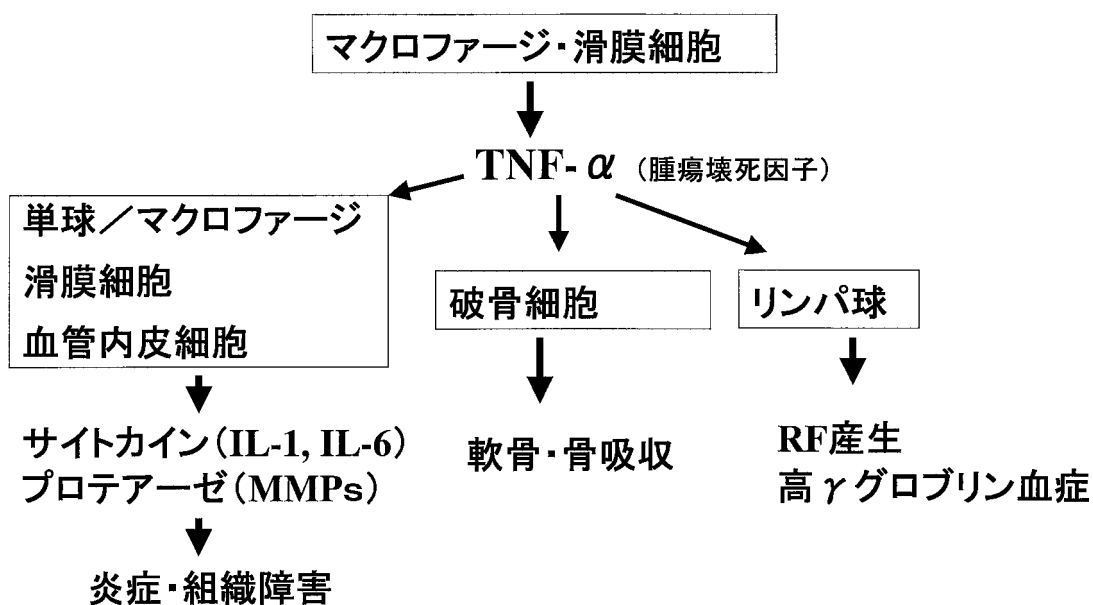


図2 RAの滑膜炎におけるTNF-αの関与

行中である。これらの抗サイトカイン療法はその臨床効果の高さや即効性以外に長期的な関節破壊抑制効果も証明されている³⁾(表6)。しかし、反復投与の必要性、免疫原性、副作用、そしてコストの問題など解決すべき

いくつかの問題点も残されている(表7)。また、キメラ型抗TNF α 抗体は中和抗体の産生による効果減弱がみられることも報告されており、現在ヒト型抗TNF α 抗体の治験が海外で進行している。これらの新薬の導入

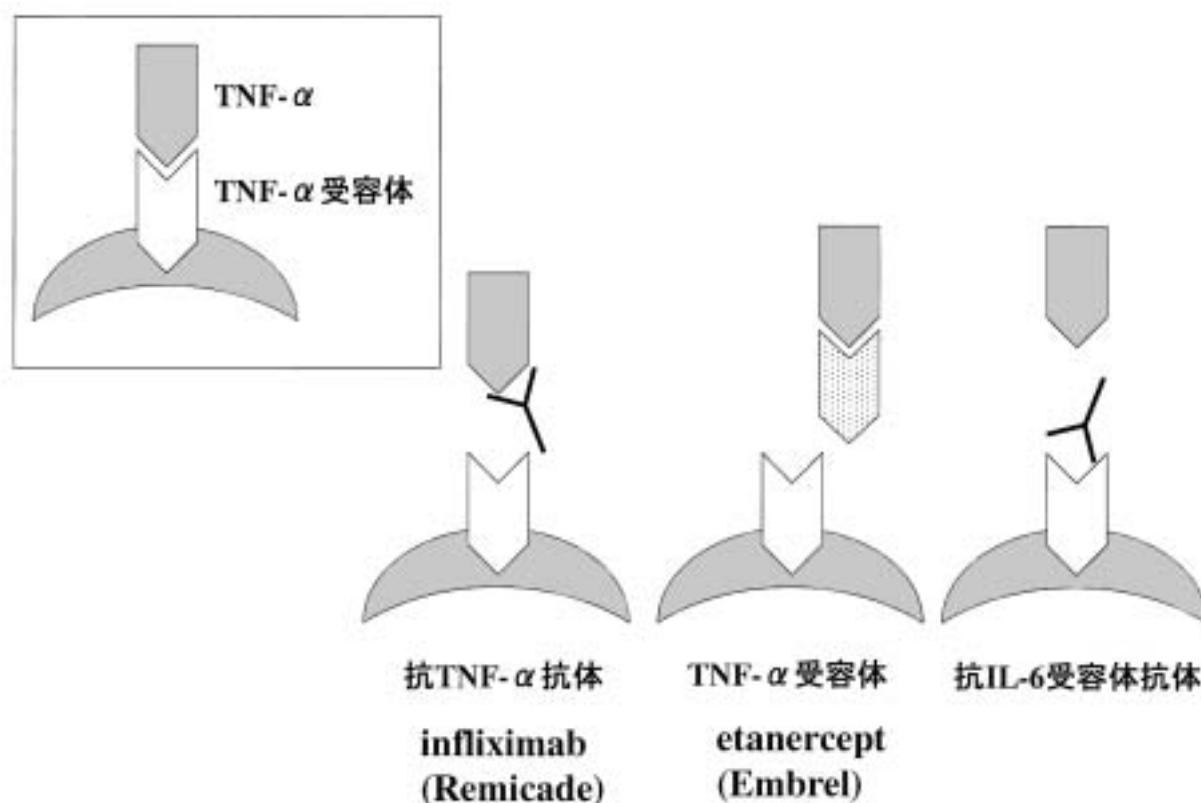


図3 抗サイトカイン療法の戦略

表5 Infliximab 臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験 (MTX 併用)

参加施設	全国64施設 (2000年2月～2002年3月)
対象患者	<ul style="list-style-type: none"> ・20～74歳 ・アメリカリウマチ学会 (ACR) 診断基準を満たすRA患者 ・疼痛関節数 6/68 腫脹関節数 6/66 ・3ヵ月間 MTX 投与無効 登録前4週間 MTX 6mg/週
試験方法	点滴静注 (250ml, 2時間以上) Infliximab 3mg/kg Infliximab 10mg/kg Placebo 投与日 0, 2, 6週 MTX は継続投与

表7 抗 TNF- α 療法の問題点

中止後の再燃
反復投与の必要性
免疫原性
中和抗体の産生による臨床効果の低下
副作用および有害事象
<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な感染症 ・悪性腫瘍 ・抗核抗体 / 抗 dsDNA 抗体の陽性化

によってRAの治療はこれからの数年で画期的に進歩することが期待される。

表6 抗 TNF- α 療法

即効性である
症状および炎症所見の劇的な改善
軟骨・骨破壊の進行抑制効果

ま と め

TNF α 標的を中心とした抗サイトカイン療法の登場によってRAの治療は新たな時代に入ったといえる。抗TNF α 抗体と可溶性TNF α 受容体は欧米ではすでに

臨床の場で使用され画期的な臨床効果が証明されており, わが国でも臨床試験がほぼ終了している。抗 IL 6 受容体抗体も臨床試験中であり有効な薬剤として期待される。種々の課題は残されているが, 21世紀の RA 治療は新たな第一歩を踏み出したと思われる。

文 献

- 1) Maini, R., St Clair, E. W., Breedveld, F., Furst, D., *et al.* : Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III trial. *Lancet* , 354 : 1932-1939, 1999 .
- 2) Moreland, L.W., Baumgartner, S.W., Schiff, M.H., Tindall, E.A., *et al.* : Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N. Engl. J. Med.*, 337 : 141-147, 1997 .
- 3) Bathon, J.M., Martin, R.W., Fleischmann, R.M., Tesser, J.R., *et al.* : A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 343 : 1586-1593, 2000 .

Clinical efficacy of anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis

Kenji Tani and Saburo Sone

Department of Internal Medicine and Molecular Therapeutics, Course of Medical Oncology, The University of Tokushima School of Medicine Tokushima, Japan

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by the progressive destruction of joints. Cytokines such as tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1, IL-6 and IL-8 have a critical role in the pathogenesis of RA. Recently, etanercept and infliximab, which block the action of TNF- α , can reduce the disease activity of RA. They act more rapidly to decrease symptoms and slow joint damage in patients with early active RA than methotrexate. This article describes recent studies on anti-cytokine therapy in RA.

Key words : rheumatoid arthritis, tumor necrosis factor- α , etanercept, infliximab